糖工程发展态势分析

王倬[1]， 刘洪涛[1]，尹恒[2]，杜昱光[1*]
1 (中国科学院过程工程研究所生化工程国家重点实验室，北京，100190)
2 (中国科学院大连化学物理研究所，辽宁大连，116023)

摘要：糖工程是研究糖类物质的结构、功能、制备技术及其应用的一门学科。近 30 年，随着糖链功能研究技术手段的不断进步，大量的糖链结构及其生物学功能被阐明，糖链与生长、发育、疾病过程的密切关系被逐步揭示，以此为基础的糖生物工程的基础与应用研究蓬勃发展，已成为继基因工程、蛋白质工程之后，最为引人注目的新生物技术领域。当前国内外糖工程研究方兴未艾，对该领域的综述论文并不鲜见，但多侧重于对基础理论研究的讨论。本文着重介绍糖工程技术及产业化发展的状况，重点论述近年来我国糖工程的主要产品、市场状况、国内外研发动向及糖工程科技创新情况，并讨论了我国糖工程发展面临的机遇与挑战，为从事糖工程教学、科研及应用开发的广大学者、科研工作者及产业技术人员提供参考。

关键词：糖工程 功能糖 糖复合物

Current Trends in Glycoengineering

Zhuo Wang[1], Hongtao Liu[1], Heng Yin[2], Yuguang Du[1*]

1 State Key Laboratory of Biochemical Engineering, Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China
2 Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, China

Abstract

Glycoengineering is a discipline that studies the structure, function, preparation technology and application of glycoconjugates. In the past 30 years, with the continuous advancement of the techniques for functional glycan research, a large number of glycan structures and their biological functions have been elucidated. The close relationship among variations in glycan structures and growth, development, disease processes has been gradually revealed. The development and application of Glycoengineering has become the most compelling new biotechnology field after gene and protein engineering. This paper focuses on the current status of Glycoengineering, focusing on major products, market conditions, trends in research and development and technology innovation of Glycoengineering in China in recent years. The opportunities and challenges for the development of Glycoengineering in China was also discussed. It will provide references for scholars, researchers and industrial technicians engaged in the field of Glycoengineering.

Key words: Glycoengineering, Functional glycans, Glycoconjugates

基金资助：国家自然科学基金（31670809）
通讯作者：杜昱光 E-mail: ygdu@ipe.ac.cn

一、概况

糖类与蛋白质和核酸并列为三大重要生命物质，是自然界中最丰富的生物资源。自然界中主要以多糖的形式存在，如纤维素、甲壳素等，其他则以单糖和二糖的形式存在，包括葡萄糖、果糖和蔗糖等，此外还存在糖与蛋白质、脂质、核酸等生物分子以及其它小分子共价连结而形成的糖缀合物。将糖转化成与人类生活密切相关的产品是糖工程的主要研究内容。目前糖工程的研究与开发根据产物特征可主要划分为四个方面；对天然存在的多糖进行提取、分离纯化，结构解 z 析，进而研究其生物活性，并开发相应产品，如壳聚糖、香菇多糖等，具有天然无害、环境友好等特点；多糖一般分子量大、水溶性较差、生物利用度低，将多糖水解或裂解成 2-20 糖残基聚合的寡糖，同时具备水溶性好及生物活性高等优点，相应开发的活性产品是目前的研究热点；通过合成或转化，生产功能单糖如阿洛酮糖、塔格糖、岩藻糖等，这些单糖往往可参与生物体的能量代谢，同时具有抗氧化、抗病毒、抗肿瘤等生物活性；氨基糖苷类抗生素、糖蛋白疫苗等糖缀合物的制备与活性研究。此外，从广义的程度看，将自然界存在丰度高的葡萄糖、蔗糖以及纤维素等糖转化成乙醇、丁醇、丁二酸等生物能源和生物基化学品也是糖工程的重要组成。

糖类是自然界含量最多的有机物，但由于其结构的复杂性和研究手段的局限性，使糖的研究远远滞后于蛋白质和核酸，在很长时间里对糖的认识一直停留在作为结构物质或贮存能量的作用。20 世纪 60 年代发现在细胞表面密布有糖缀合物，推测这些糖缀合物糖链在生命过程中担负分子识别的功能。20 世纪 70 年代由于物理化学测定方法的建

立以及特异的内切和外切糖苷酶在结构测定中的应用，揭示出糖链惊人的复杂性和多样性，所包含的信息量比蛋白质和核酸要大几个数量级。20 世纪 80 年末负责糖链合成的糖基转移酶的克隆，发现糖链结构的多样性是在基因水平和蛋白质水平进行调控的。这些突破性的进展为糖链的结构功能研究奠定了坚实的基础，糖作为一种重要的生物大分子的作用引起了日益广泛的关注。直到 20 世纪 90 年代，随着分子生物学、细胞生物学手段在糖链功能研究中的应用，特别是与糖化学的交叉、结合，大量的糖链结构及其生物学功能被揭示，继基因工程和蛋白工程之后，糖生物学工程（糖工程）才作为一门研究糖缀合物（糖链）的结构、功能、代谢调控及其开发应用的学科而诞生，在世界各国逐步兴起。2012 年美国国家研究委员会规划了糖科学发展路线图，将糖工程研究推动到了一个新的高度。糖类药物如万古霉素，达菲，肝素等被广泛应用于治疗炎症、肿瘤、病毒/微生物感染以及糖代谢缺陷性疾病。此外，治疗糖尿病、抗排异等其它医疗方面的寡糖药物也已获得批准上市或者进入临床试验阶段。目前，国际上糖工程的研发重点是：糖药物和糖疫苗、功能糖食品、糖类生物农药和肥料、糖类饲料添加剂等。

中国糖工程与其他科研强国几乎同时于 80 年代起步，近年来，我国的糖科学发展迅速，目前已诞生一批具有相当工作基础的糖科学研究中心，如山东大学的国家糖工程技术中心、复旦大学的卫生部糖复合物重点实验室、江南大学的教育部糖化学与糖生物学重点实验室、大连医科大学的辽宁省糖生物学重点实验室等。随着近十年来我国糖基础科学和应用研究的不断发展，糖工程产业也兴起壮大，比如山东禹城的“功能糖城”已成为我国大宗功能糖产品产业典范。我国以糖

生物工程技术为核心的糖工程产业呈现出快速发展的局面，近年年增长率维持在20%左右，预计其复合增长率将超过40%。目前，糖工程技术已被列入《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006-2020年）》确定的重点领域及前沿技术。作为工业生物技术的重要组成部分，糖工程研究与产业化在过去的10多年中取得了丰硕的成果，新兴的以糖药物、糖链植物疫苗、功能糖食品为代表的高附加值糖工程技术产品的不断出现，孕育出了与大健康产业休戚相关的，覆盖多领域的糖工程产业。在此基础上诞生了一批多糖、寡糖药品及保健产品，尤其是多糖、寡糖在种植、养殖方面的推广应用，使得我国糖生物工程产品的产业化与应用方面走在世界前列。在此基础上，开始形成了以基础研究为理论指导，以市场需求为生产任务，以国民健康为终极目标，集功能糖、糖药物、传统糖为一体的区域化集群式发展的糖产业。糖工程开发产品已涵盖食品保健、疾病防控、饲料添加、能源供给、作物安全等各个方面（图1）。

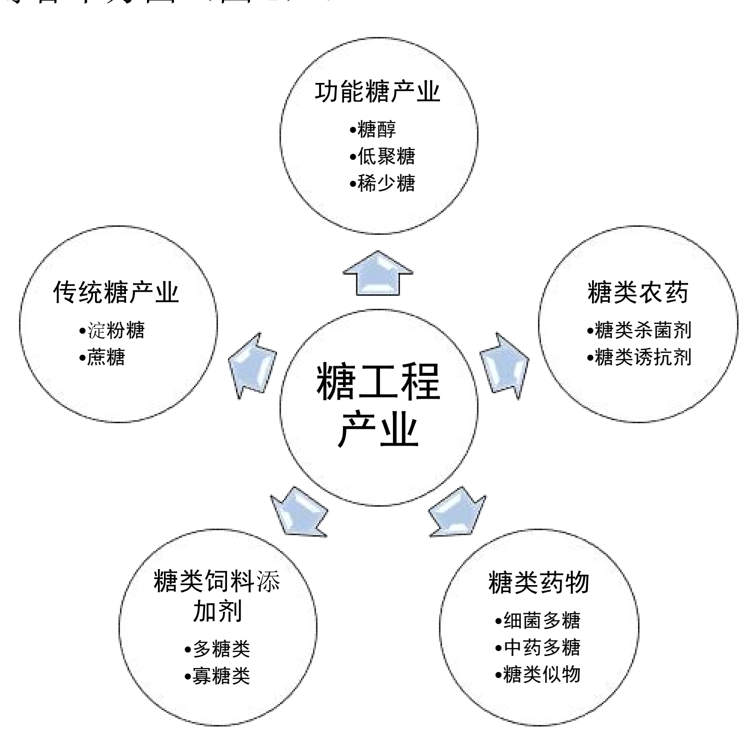


图 1. 糖工程产业涵盖领域

截止到 2017 年，糖工程产业服务社会，应用于食品、医药、畜牧养殖、病虫害防治、农作物安全、生活日化等各领域，国内产值已达 800 亿元，占世界糖产业总产值的 10%左右。2015 年我国糖工程相关企业大约为 256 家，随着“十三五”相关产业的推广，糖工程相关企业数量保持增长趋势，2016 年该行业企业数量约为 263 家，2017 年增长至 272 家。2016 年，我国功能糖总产量达到 300 万吨，其中糖醇类占总产值的 76.7%（230 万吨），低聚糖（寡糖）类约占 10%（30 万吨）、微生物多糖类约占 4%（12 万吨）。

我国具有海量的多糖、寡糖资源，且有使用多糖、寡糖作为药物的悠久历史。因此，在此深厚积累上，充分发掘资源潜力，开发创制新型多糖、寡糖药物、保健食品、农用绿色制剂，对维护我国人民健康、环境安全具有重要意义。

二、主要产品

糖类产品按不同的应用目的，可分成以下几大种类：

1. 糖药物

糖药物一般是指一类含糖结构的药物，主要包括单糖、寡糖和多糖及其修饰的化合物或衍生物。糖类物质构成细胞膜蛋白的重要修饰组分，在细胞的信号识别、免疫反应等生物学过程起关键作用。目前糖类药物在所有 FDA 批准的上市药物中约只占 0.2%，但由于糖类药物具有天然的手性及结构多样性，同时毒副作用低，因此，糖类药物的研究和开发也是许多制药公司所瞄准的焦点，国际上包括辉瑞、强生

等全球排名前十的制药公司，有八家都在积极开展糖类药物研发，并已有相关产品上市。糖类药物涉及的临床适应症包括肿瘤、病毒、血栓、糖尿病、风湿性关节炎、神经系统治疗、胃肠道疾病等。目前，国内外上市的糖类药物主要有四类：1）多糖药物及其衍生物，如肝素、透明质酸、硫酸软骨素和真菌多糖等；2）糖或含糖小分子药物，如阿卡波糖、中草药活性组分等；3）糖蛋白药物，如红细胞生成素、干扰素等；4）糖疫苗，如肿瘤疫苗、细菌疫苗等。表 1 为国外已批准的部分已用于临床的糖类药物。

表 1. 国外部分临床批准药物

通用名（商用名）	适应症	公司	批准国家及时间
Acarbose(Precose,Glucobay, Prandase)	糖尿病	拜耳制药	美国，1995
Voglibose(Basen,Glustat, AO-128)	糖尿病	雅培制药和武田制药	日本，1994
Miglitol (Glyset, Bay m 1099)	糖尿病	拜耳制药	美国，1996
Dolsamate (Flavalfate,F3616M)	胃肠道溃疡	Faes	西班牙，2000
Topiramate (Topamax)	抗痉挛 抗癫痫	Ortho-McNeil, 强生制药	美国，1996 美国，1999
Arbekacin (Habekacin)	抗菌	Meiji Seika	日本， 1997
Zanamivir (Relenza GG167)	抗病毒	葛兰素史克	美国， 1999
Oseltamivir (Tamiflu)	抗病毒	Hoffmann-La Roche，Gilead	美国， 1999
Pneumococcal (Heptavalent Vaccine, Prevnar)	结合疫苗	惠氏	美国，2000
Haemophilus b (ActHIB, OmniHIB)	结合疫苗	史克必成，Pasteur Merieux	法国，1996
Typhois Vi (Typhim Vi)	结合疫苗	Pasteur Merieux	美国，1995

Drotrecoginalfa	败血症	礼来	美国，2001
reviparin	抗血栓	Knoll GmbH (Abbott)	德国，1993 法国，1995 英国等 1999 其他 16 国，2001
Dalteparin (Fragmin)	抗凝，抗血栓	Pharmacia Upjohn	美国，2000
Enoxaparin (Lovenox)	抗凝，抗血栓	安万提斯	美国，1998
Nadroparine (Fraxiparine)	抗凝，抗血栓	Sanofi-synthelabo	法国，1998
Ardeparin (Normiflo)	抗凝，抗血栓	Organon	美国，2000
Danaparoid (Orgaran)	抗凝，抗血栓	Organon	美国，2000
Fondaparinux (Arixtra)	抗凝，抗血栓	Organon and Sanofi-synthelabo	美国，2001
Hyaluronic acid (Orthovisc)	粘弹性补充剂	Anlka，Zimmer Europe	欧洲和加拿大，1998
Imiglucerase (Cerezyme)	Gaucher 氏综合症	Genzymer	美国，1994
Agalsidasealfa (Replaga)	Fabry 氏综合症	Transkaryotic Therapies	欧洲，2001
N-butyldeoxy-nojirimycin (Miglustat)	I/III 型 Gaucher 氏综合症等	Acetelion	美国，2003 欧洲，2006
Alpha-L-iduronidase (Aldurazyme)	I 型粘多糖病	BioMarin, Genzyme	美国，2003
Naglazyme (galsulfase)	VI型粘多糖病	BioMarin	美国，2005
Lentinan	胃癌	中国科学院上海药物研究所	中国，2003
Telavancin (Vibativ)	抗菌	Theravance INC	美国，2009
Velaglucerasealfa (VPRIV)	高雪氏症	SHIRE HUMAN GENETIC	美国，2010

Fidaxomicin (Dificid)	抗菌	CUBIST PHARMS	美国，2011
Taliglucerasealfa (Elelyso)	高雪氏症	PFIZER	美国，2012
Tobramycin (Tobi)	抗菌	Pulmoflow INC	美国，2013
Canagliflozin (Invokana)	II 型糖尿病	Mitsubishi Tanabe Pharma	美国，2013
Mipomersen (Kynamro)	家族高胆固醇血症	GENZYME CORP	美国，2013
Peramivir (Rapivab)	抗病毒	Biocryst Pharmaceuticals INC	美国，2014
Xigduo XR	II 型糖尿病	Astrazeneca AB	美国，2014
Sugammadex (Bridion)	抵消神经肌肉阻断剂的副作用	Merck	美国，2015
Ertugliflozin (Steglatro)	II 型糖尿病	Merck	美国，2017

基于我国长期使用中草药的特点，国内糖药物研发主要集中在中草药多糖组分的提取，开发的香菇多糖已被批准用于癌症的辅助治疗。此外，中国海洋大学以海洋多糖为基础原料，开发用于缺血性心脑血管疾病的海藻酸钠多糖衍生物等药物。上海绿谷制药有限公司开发的甘露寡糖二酸，能够显著抑制阿尔茨海默病关键病理分子淀粉样蛋白 Aβ的聚集，改善病人认知功能，目前正进行Ⅲ期临床研究。此外，还有众多制药企业也均看好中药糖类药物的潜在价值。表 2 为部分已被 CFDA 批准使用的临床糖类药物。

表 2. 中国临床使用的糖类药物

产品名称	生产单位	产品类别	适应症

香菇多糖	金陵药业股份有限公司，福州梅峰制药厂	中药	恶性肿瘤的辅助治疗
灵孢多糖注射液	北京协和药厂	化药	神经宫能症、多发性肌炎、皮肌炎、萎缩性肌强直与进行性肌营养不良
紫芝多糖片	江西大茅制药有限责任公司	中药	神经衰弱、白细胞和血小板减少症
猪苓多糖注射液	中国中医科学院实验药厂	中药	调节免疫、慢性肝炎、肿瘤有一定疗效
人参多糖注射液	沈阳双鼎制药有限公司	中药	增加免疫、可克化疗放疗的副作用
注射用灵杆菌多糖	保定三九济世生物药业有限公司	中药	白血病减少症、乙型肝炎、急慢性盆腔炎
云芝多糖胶囊	上海复星朝辉药业有限公司	化药	肿瘤辅助治疗
多糖蛋白片	福州海王金象中药制药有限公司	化药	白细胞减少症、传染性肝炎、神经衰弱等辅助治疗
黄芪多糖	天津华隆医药保健品有限公司	中药	病毒、细菌性疾病
茯苓多糖口服液	湖南兰靖茯苓高科技开发有限公司	中药	肿瘤化疗后脾胃气虚者

2. 功能糖

近年来国内生产具有保健、植保、动保等活性的功能糖企业不断涌现，其中不乏达到一定生产规模的企业（见表 3），随着这些企业生产种类的扩大，必将带动功能糖产业的快速发展。

表 3. 国内功能糖生产企业列表

功能糖名称	生产企业

异麦芽寡糖	山东禹城环宇集团、山东天绿原、山东鲁洲食品、山东都庆股份、河南省中原康达、河南莲花英糖药业、杭州方大生化、新疆纵横
果寡糖	云南天元、江苏梁丰、广东江门量子高科、五粮液飞拓生物
大豆寡糖	黑龙江天菊集团、东方天菊、北京陶正生物、山东山松生物、成都拓普生物、哈高科大豆公司
木寡糖	山东龙力生物、江苏康维、山东丰源中科生态、山东保龄宝生物
壳寡糖	大连中科格莱克、中科荣信、济南海得贝、湖北裕峰生物、潍坊科海、恒世生物
半乳寡糖	广东量子高科，云浮市新金山
海藻糖	南宁中诺生物、山东德州汇洋生物、山东潍坊天力药业、梅花集团、江苏溧阳维信
甘露寡糖	湖北生鲜科技、武汉昌恒生物医药研究所
L-阿拉伯糖	唐传生物科技（厦门）、济南圣泉唐和唐生物科技、张家港市华昌药业、兰溪市苏格生物技术、辽宁华宜生物、北京健力江南糖醇技术、浙江一新制药、浙江诚意药业
山梨醇	利达（柳州）化工、山东天力生物化工、华北制药华盈、罗盖特连云港、华北华旭药业、江西精诚糖醇、河北圣雪葡萄糖、怀集威通糖醇、沈阳东港制药、
木糖醇	济南圣泉唐和唐生物科技、山东龙力生物科技、山东福田药业、华康药业、禹城绿健
赤藓糖醇	山东保龄宝生物技术、广州施健生物科技、菏泽鑫友食品、南宁富谷科技、滨州三元生物科技
香菇多糖	北京燕化永乐、山东圣鹏、南京振中、金陵药业、山西泰盛制药、南京绿叶思科药业、江苏江山制药、南京易亨制药、石家庄精晶药业

（1）功能糖食品

目前我国成功开发功能性寡糖食品有几十种，但达到规模化生产的仅为其中几种，主要有异麦芽寡糖、果寡糖、木寡糖、低聚半乳糖、壳寡糖和糖醇等。

异麦芽寡糖为淀粉糖的一种，是淀粉经过酶或酸水解之后，得到的异麦芽糖含量40-90%之间的低聚糖。异麦芽寡糖具有葡萄糖的口感，但不能直接被小肠吸收，具有改善肠道菌群的效果。果寡糖主要由菊芋中提取或者从蔗糖转化获得，作为添加剂也被应用于烘焙食品、食醋、果冻等加工食品中，其产品主要分为果寡糖浆和精制果寡糖两类。木寡糖产品主要以玉米芯为原料获得，被作为添加剂应用于食品、乳品中，是目前商品化功能糖中对肠道有益菌-双岐菌增值效果最优的糖产品。低聚半乳糖在调节婴儿体内肠道菌群中具有重要作用。目前，低聚半乳糖已经广泛应用于婴幼儿配方食品。壳寡糖主要从虾蟹壳中提取，具有降血糖和提高人体免疫力的功能，在人体保健、畜牧养殖业和农作物种植业等领域均具有广泛应用，并于2014年被批准为新食品原料。糖醇类物质，具有甜味，但完全不能被代谢，具有重要应用价值，主要包括山梨醇、木糖醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇等。

（2）功能糖饲料

饲料行业关乎畜牧业的正常发展，每年全球市场销售额约100多亿美元。功能糖可提高动物免疫，增强动物生产性能，减少疾病发生，改善畜禽产品品质。目前已有多种功能糖被开发成饲料添加剂，并应用到畜牧养殖业，具有明显效果。已上市功能糖饲料添加剂产品主要以壳寡糖、木寡糖、甘露寡糖及果寡糖为主，应用于畜禽、水产

养殖，取得了较好的市场反响。功能糖饲料符合“绿色养殖”的观念，可减少抗生素的添加量。由于功能糖饲料发展时间短，当前获得我国农业部证号且全面推广的只有有限的几种（见表 4），与其它种类的饲料添加剂相比产品种类还不够丰富。另外，由于推广力度有限，养殖户对功能糖饲料添加剂的认知相对较浅，需要在未来的饲料市场加大推广力度。

表 4. 饲料添加剂品种目录（2017）

种类	名称	使用范围
寡糖	低聚木糖（木寡糖）	鸡、猪、水产养殖动物
	低聚壳聚糖	猪、鸡和水产养殖动物
	半乳甘露寡糖	猪、肉鸡、兔和水产养殖动物
	果寡糖、甘露寡糖、低聚半乳糖	养殖动物
	壳寡糖（寡聚β-(1-4)-2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖）（n=2～10）	猪、鸡、肉鸭、虹鳟鱼
多糖	β-1，3-D-葡聚糖（源自酿酒酵母）	水产养殖动物
	N,O-羧甲基壳聚糖	猪、鸡
	辛烯基琥珀酸淀粉钠	养殖动物

（3）功能糖农药

糖类生物农药主要起到诱导植物抗病和抗逆的功能。国际上壳聚糖产品已作为一种“传统杀菌剂的替代产品”和“植物抗性调节剂”，在美国被批准用于黄瓜、葡萄、马铃薯、草莓和番茄，。法国科学研究中心开发出 IODUS40 “昆布”寡糖，已获得法国农业部颁发的使用许可证，主要针对小麦病害。

我国功能糖农药产品研发目前处于国际先进水平，部分产品甚至领先于国际水平。根据 2017 年 8 月 1 日新实施的新版《农药管理条

例》，糖类生物农药将主要归属于天然植物诱抗剂和天然植物生长调节剂。从活性组分来看，我国登记的糖类生物农药中多糖和寡糖数目均较多，远高于国外。截止 2017 年底，已开发多种功能糖生物农药并获得了农药登记证号，如香菇多糖类制剂、几丁聚糖及其衍生物制剂、OS-寡糖素（果胶寡糖）及氨基寡糖素（壳寡糖）等，发展迅速（见表 5）。登记的寡糖生物农药主要有氨基寡糖素和低聚糖素，其中氨基寡糖素占绝对比例。氨基寡糖素类登记数为 64 个，寡糖的溶解性和混配性均优于多糖，在上述登记的寡糖类农药中，包含两个母药（7.5%，80%），一个原药（85%），61 个含量在 0.5-5%的制剂产品（18 个混剂及 43 个单剂）。2017 年氨基寡糖素年产量约 1300 吨，已被大规模推广应用，在农业生产中取得了一定实效。

表 5. 农业部农药检定所农药产品目录（2017）

有效成分中文名称	有效成分英文名称	市场产品数	使用范围
氨基寡糖素	Oligochitosan	64	黄瓜，番茄，梨树，西瓜，水稻，玉米，白菜，烟草，棉花，猕猴桃树，苹果树，小麦，辣椒
香菇多糖	Fungous glycan	35	西葫芦，烟草，番茄，辣椒，西瓜，水稻
几丁聚糖	Chitin	18	黄瓜，番茄，水稻，小麦，玉米，大豆，棉花，柑橘（果实）
低聚糖素	Oligosaccharins	11	番茄，水稻，小麦，玉米，胡椒
葡聚烯糖	Glucan	5	番茄

（3）功能糖肥料

近年来，以海藻酸钠、壳寡糖和海藻酸钠寡糖为代表的糖类生物刺激素具有抗病、抗逆和促生长等综合性功能，引起市场的广泛关注和

应用。此外，天然来源的多糖如壳聚糖，羧甲基纤维素，淀粉，海藻酸钙，果胶等具有成膜性和可降解性，用其包覆肥料制备缓释肥也引起了广泛的关注，这些缓释肥可降低肥料的施用量，提高效率，保护环境。多糖和寡糖类生物农药和生物肥料的迅速发展，中国在政策层面也进行了相应的支持和规范。国内首部《海藻酸类肥料》于 2017 年 4 月 1 日正式实施。该标准发布与实施，标志中国海藻酸类肥料行业将进入规范发展的新阶段。糖类肥料目前主要包括海藻酸钠和甲壳素等多糖，主要以有机水溶肥料进行登记。在我国，由大量以海藻加工的多糖生物肥登记，主要分布在我国沿海的山东、江苏等地；少量的寡糖与其他活性物质复配，以氨基酸水溶肥、微肥等形式进行登记。近年来，随着生物刺激素概念的兴起，以海藻酸钠、壳寡糖和海藻酸钠寡糖为代表的糖类生物刺激素正快速的进入市场，成为糖类农用制剂的新兴增长点。

三、市场分析

（1）功能糖与健康产业

功能糖是功能食品的重要组成部分，其主要种类有果寡糖、低聚果糖、半乳寡糖、甘露寡糖等。2016 年全球功能糖市场约 35 亿美元，预计到 2024 年，全球功能糖市场将超过 70 亿美元（表 6）。

表 6. 中国主要糖工程生产企业产能及产品概况

公司	糖工程产品	年产量（万吨）
山东省鲁洲食品集团有限公司	低聚异麦芽糖浆（粉）、麦芽糖浆、葡萄糖浆	170

中粮集团	果葡萄糖浆	50
嘉吉生化有限公司	果葡萄糖浆、葡萄糖浆、麦芽糖浆	50
山东天力药业有限公司	山梨糖醇、甘露醇、葡萄糖	40
广州双桥股份有限公司	果葡糖浆、啤酒糖浆、麦芽糖浆	30
西王集团	葡萄糖酸钠	20
山东都庆股份有限公司	玉米淀粉、益乳粉、麦芽糊精、大豆低聚肽、麦精	22
吉林德安糖浆项目	麦芽、果脯及啤酒专用糖浆	20
山东禹城保龄宝公司	异麦芽低聚糖、低聚果糖	11
山东谷神生物科技集团	大豆低聚糖、膳食纤维	10
甘肃异麦芽低聚糖生产线项目	异麦芽低聚糖	3
五大连池市大豆系列产品深加工项目	低聚糖，乳清蛋白，纤维饲料	1
广东江门量子高科生物工程有限公司	低聚果糖，低聚半乳糖	1
山东省禹城市龙力生物科技有限公司	低聚木糖，淀粉糖	0.8
江西精诚糖醇有限公司	低聚异麦芽糖，高麦芽糖粉	0.6
桂林微邦生物技术有限公司	甘露低聚糖	0.5

1. 糖醇类

糖醇泛指以相应的还原糖经加氢而制得的多元醇，其主要品种有山梨醇、甘露醇、赤藓糖醇、木糖醇、麦芽糖醇等。

目前，我国山梨醇产量和质量不断提高，已成为全球最大的山梨醇生产国和出口国。过去山梨醇主要作为维生素 C 的生产原料，近年来其应用范围已逐步拓展到医药、化工、食品、日化等诸多领域。

木糖醇的最大用途是用于代替蔗糖或其它甜味剂用于生产口香糖、冰淇淋等大众食品，国际市场对木糖醇的需求量十分巨大。2015

年，我国木糖醇总产量已突破 10 万吨大关，年出口数量仅占国际木糖醇市场的 15%。

甘露醇为《中国药典》的国家基本药物，《新编药物学》将甘露醇归入脱水药。甘露醇在临床上可消除颅脑水肿及血管炎等症状，还可用于生产利尿剂和血管疏通制剂。

综上所述，糖醇类产品作为低热量功能性甜味剂可预防肥胖、龋齿和糖尿病等流行性疾病，故在国际食品饮料业界具有广阔的应用前景。糖醇类产品在医药行业同样有多种医药用途，预期未来几年糖醇类的国、内外市场发展前景看好。

2. 寡糖（低聚糖）类

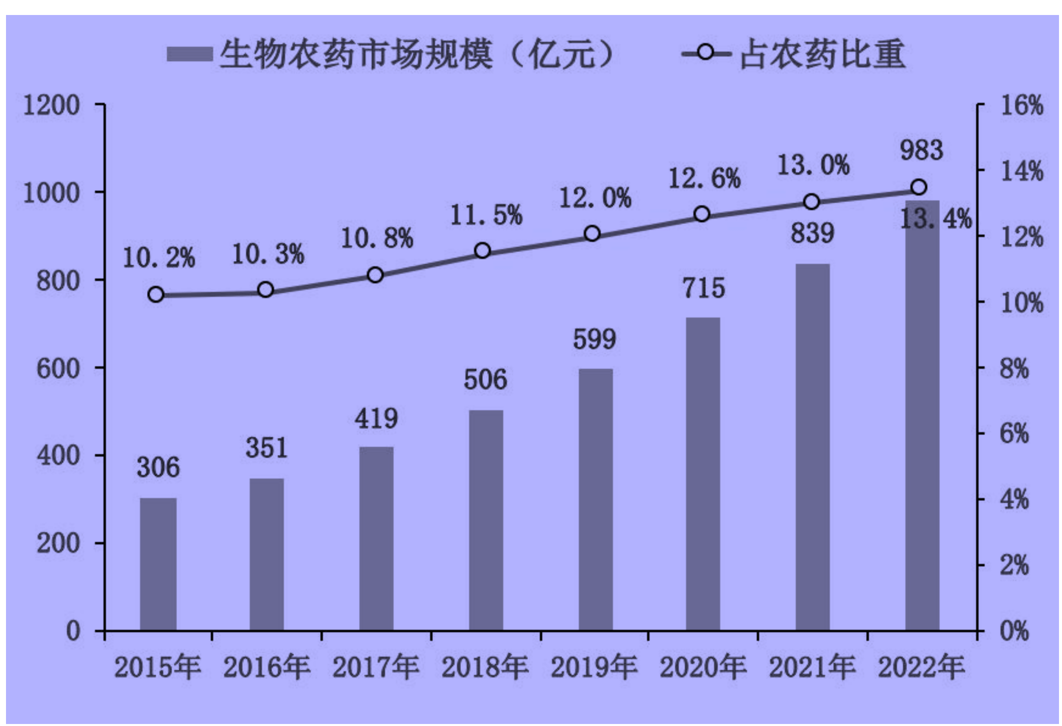
寡糖在国际上只有十多年历史，但发展非常迅速，已经发展成为一个应用于食品、医药、饲料、化工等行业的新兴产业。目前，低聚糖市场规模达百万吨，市场品种 25 类，开发品种近百种，现在仍以每年 10%的速度递增。功能性低聚糖主要作为食品添加剂，在乳品业、保健品业、饮料业、无糖功能食品业等领域被广泛应用。近三年内，作为国内市场主要产品的低聚半乳糖、低聚果糖、低聚异麦芽糖以平均 30%的速度逐年增长，市场前景极为广阔。其中半乳寡糖（低聚半乳糖）已作为婴幼儿配方奶粉中的重要益生元之一被大量添加，具有广阔的市场空间。相比国外企业，我国在半乳寡糖生产领域规模有限，年产量只有数千吨。

3. 稀少糖类

作为自然界含量较少的一类糖，稀少糖被证明具有重要的医疗保健作用，主要包括D-阿洛酮糖、塔格糖、L-阿拉伯糖等。现阶段，我国对D-阿洛酮糖和塔格糖的产业化还处于研发初步阶段，属于稀少糖的蓝海领域。L-阿拉伯糖已被列为抗肥胖非处方药或营养补充剂，但目前国内年产量低、成本高，潜在市场尚未打开。如按照中国疾控中心等单位2017年研究报道的3.5%添加数量来算，我国每年家庭餐桌需要阿拉伯糖17,500吨，但现在国内阿拉伯糖年市场供应量不足100吨，故L-阿拉伯糖的市场前景非常广阔。

（2）功能糖与农业

目前，全球农药市场以化学合成产品为主，据博思数据发布的《2017-2022年中国生物农药市场监测及投资前景研究报告》，2016年生物农药占全球农药市场总额的5%，预计2022年将达到7%以上，显示出强大的增长潜力。据《前瞻产业研究院生物农药行业报告》报道，全球中北美和西欧将保持最大的市场份额，约占总市场份额的60%-70%，但是最大的机会却在发展中国家，中国将成为最强的、成长性最好的生物农药市场，未来10年内生物农药将取代20%以上的化学农药。



资料来源：《前瞻产业研究院生物农药行业报告》

图 2.2015-2022 年中国生物农药市场规模及市场规模比重预测（单位：亿元，%）

图 2 是 2015-2022 年中国生物农药市场规模及占农药市场规模比重预测，可以看到中国生物农药市场呈稳步增长，按照目前发展速度来看，未来很长一段时间生物农药对普通农药的替代速度仍然缓慢，或许到 2030 年都较难达到 30%的目标，但我国生物农药将会保持 15%-20%左右的增速，到 2020 年市场规模达到 700 亿元，占农药比重上升至 13%左右，2022 将达到千亿级别。据 LUX RESEARCH 数据预测 2050 年以后，生物农药将超越化学农药。在全人类更加关注食品安全和绿色发展，在更加需要高品质农产品的驱动下，生物农药和生物肥具有辉煌的市场前景，糖类生物农药和生物肥料也具有广阔的市场空间。

糖类生物农药和生物肥料是生物农药和生物肥料的重要组成部分，尤其是我国在糖类生物农药登记数量远大于国外。海藻等生物肥

也在生物肥中占重要比例。在我国已形成了系列有代表性、具有活力的糖工程企业，并形成了较有规模的产业集群区，山东禹城有“中国功能糖城”的美誉。代表性的企业有山东龙力、大连格莱克生物科技有限公司、大连凯飞化学股份有限公司、北海国发海洋生物产业股份有限公司、海南正业中农高科股份有限公司等公司的产品已被大规模推广应用。国内已经出现了寡糖生物农药销售过亿的企业。

四、研发动向

糖类化合物具有较大的单糖组成、糖苷键类型和聚合度，其结构复杂程度远高于其他两类生物大分子蛋白质和核酸。目前糖工程开发的产品多为单糖组成和糖苷键类型简单的多糖和寡糖，如几丁聚糖、壳聚糖、壳寡糖、海藻酸钠和葡聚糖等。开发更多结构、复杂程度更高的多糖和寡糖生物制品是未来的新增长点。寡糖由于在溶解性、生物利用度和混配性等方面优于聚糖的特点，作为功能食品、生物农药和生物肥料已经在国内外引起了广泛的关注和应用。开发更多类型的具有特异性降解特点的高效酶，将更多的聚糖高效绿色降解成寡糖仍然是糖工程的重要研究内容。极端环境的微生物作为产酶资源也成为研究的热点，低温酶、碱性酶和耐盐酶等结构和功能新颖的极端酶，其独特的催化作用可大大拓宽糖苷酶酶的应用范围，未来可能在糖工程产业中产生重要影响。

近些年糖工程领域研究持续升温，近十年（2008-2017 年）相关领域发表文献 10 万多篇，从近十年糖生物工程领域研究论文年度分布（图 3）可以看出，研究呈现平稳增长态势，年均增长近 400 篇， 其中，多糖类所占比重最大，其次是糖苷类和低聚糖（寡糖）类研究。

从研究方向来看，糖工程研究的最主要方向是生物化学与分子生物学方面，在应用化学、食品科学及高分子材料研究方面也有大量研究成果发表。专利方面，糖工程领域近五年申请专利 41313 件，多糖是申请数量最多的领域，寡糖排在第二位。

图 4. A. 糖生物工程论文年度分布

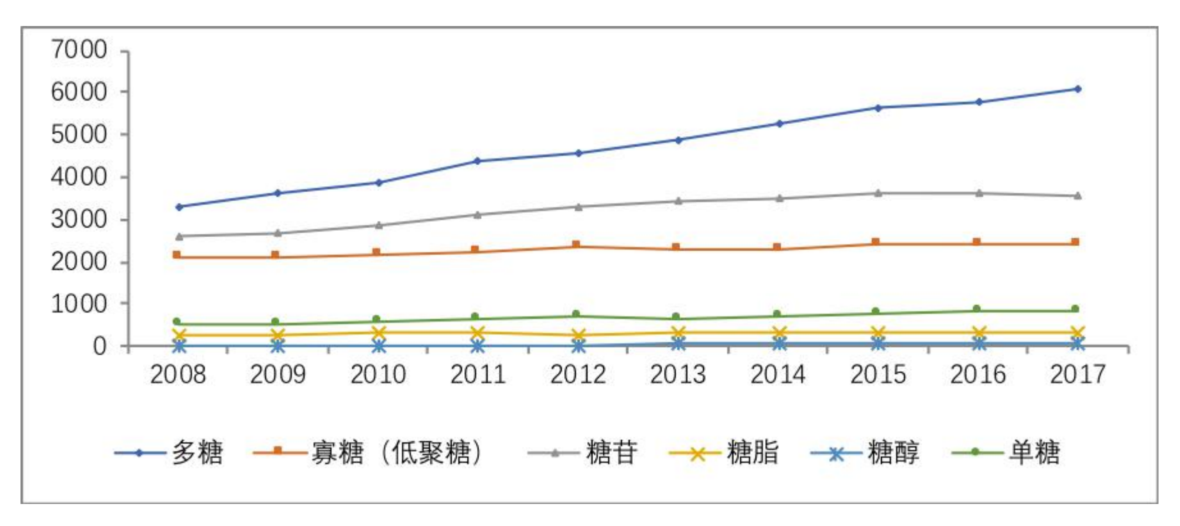


图 3. 糖生物工程主要领域论文年度分布

我们使用文章关键词，对糖工程研究的热点进行了分析。在多糖类研究中，抗氧化活性是活性研究最多的方向，在超过 15%的多糖研究文章的关键词中出现。而研究最多的多糖是壳聚糖及纤维素，分占多糖研究文章数的 15% 和 11%。此外有大量文章涉及多糖的提取制备工艺及纳米材料制作。近两年（2016-2017）新出现的研究热点包括多糖保肝活性及调理吞噬，黄蓍胶、石莼来源的多糖也受到更多关注。在糖苷类研究中，抗氧化活性仍是活性研究最多的方向，47%的糖苷类文章涉及。而黄酮类化合物的研究占据主要地位（61%糖苷文章数）。近两年，糖苷类化合物在糖尿病、结肠炎治疗方面的研究显著增加，已成为新的热点。在寡糖（低聚糖）研究方面，寡糖与微生物间的作用关系受到大量关注，包括抗菌、调节肠道菌群等方面的研究约占总研

究数的一半左右,壳寡糖是研究最多的寡糖，约占总文章数的 1/10，菊粉占 6%，而抗原呈递、根际调节等方面研究成为近两年新出现的热点。糖脂、单糖、糖醇类研究整体相对较少，糖脂研究主要涉及生物表面活性剂及 T 细胞杀伤，分占 33%及 29%，有超过 23%的文章涉及 α-半乳糖苷。单糖研究中，抗氧化活性仍是最重要的研究方向，占总数 63%。山梨糖醇是研究最多的糖醇，占 40%，其次是赤藓糖醇、甘露醇、主要研究方向是生物质能。

通过对糖工程主要研究方向的热点分析我们发现，在糖药物开发中，药物递送及抗氧化活性是最主要的研究方向，而多糖因其在药物递送及医用纳米材料上的潜力，相关研究众多，黄酮类化合物及壳寡糖的研究也较多。在食品工业方面，抗氧化、抗菌及菌群调节活性是糖工程主要的研究方向，多糖及寡糖的相关研究较多。在饲料研究方面，糖链作为益生元的研究备受重视。而壳寡糖及多糖的抗虫、抗菌活性在糖生物农药研究中占重要地位。

从专利技术市场分布来看，中国大陆是糖工程领域专利申请最为活跃的地区，专利数量达到 29748 项，美国、日本、韩国、加拿大专利数量依次减少，分别居前五位。从主要国家技术市场分布可以看出，加拿大、英国、澳大利亚等国家的海外专利申请最为显著，专利布局广泛。我国专利本地申请更多，海外布局意识仍需加强。从专利权人来看，中国科学院在本领域申请专利 393 项，居全球首位，其中中国科学院大连化学物理研究所是最主要的二级研究机构，其专利数量是 86 项。从专利分类而看，糖生物工程技术及成果在医用、牙科用或梳妆用的配制品方面的应用是最主要的申请方向，化合物或药物制剂的特定治疗活性、化妆品或梳妆用配置品的特定用途是其中主要的申请

内容；在食品、食料、饮料等方面的应用涉及专利数量仅次于前者，排名第二位。

表 7. 糖工程专利技术 IPC 小类分布

序号	IPC 小类	含义	专利数量
1	A61K	医用、牙科用或梳妆用的配制品	13864
2	A23L	食品、食料或非酒精饮料及其处理	8164
3	A61P	化合物或药物制剂的特定治疗活性	7850
4	A61Q	化妆品或类似梳妆用配制品的特定用途	4313
5	C08B	多糖类及其衍生物	2999
6	C12N	微生物或酶及其其组合物	2907
7	A23K	专门适用于动物的喂养饲料及其生产方法	2459
8	C12P	发酵或使用酶的方法合成目标化合物	2306
9	C07H	糖类；及其衍生物；核苷；核苷酸；核	1730
10	G01N	借助于测定材料的化学或物理性质来测试或分析材料	1689

近年来，多地各级政府结合当地资源，正积极推进糖产业的快速稳定发展。2016 年，山东省科技厅整合省内企业、科研单位、高校建设的 10 家省级重点实验室，成立“山东省糖产业科学技术重点实验室联盟”，以推动山东糖产业向千亿产业集群目标迈进。同年 5 月，中国科学院过程研究所国家生化工程技术研究中心与相城高新技术产业开发区签约，合作共建“中国科学院过程研究所国家生化工程技术研究中心苏州产业基地”，与苏州当地政府联合推动的“多糖生物工程产业园”项目，已被列入苏州市“十三五”重点推进的科技创新项目。

五、自主创新情况

与国外糖工程产业的发展相比，我国的糖工程产业具有一定的“比较优势”和发展潜力。糖类原材料储备丰富。丰富的食糖、玉米资源使得我国的糖工程产业具有充足的生产原料，而得天独厚的中草

药物资源及海洋生物资源则为功能糖开发提供了便利。近年来，国家政策大力支持糖工程发展。上述条件均为糖工程产品的研发及产业化提供了良好的支撑，进一步加快我国糖工程产业的发展。

在糖科学研究发面，我国现有糖类相关的国家糖工程技术研究中心和国家重点实验室 8 个，国家级联合研究中心 1 个，省部级重点实验室 8 个。从近年来糖工程领域论文数量来看，中国发表文献 10062 篇，总被引频次 3 万多次，均居全球首位；美国发表 5536 篇，居第二位（表 8）。以上数据说明，我国糖工程领域研究的体量及总体影响力已在全球占据一定领先位置。但需要指出得是，中国论文的被引百分比仅为 62%，在全球排名第九。因此论文的整体质量仍有待进一步提升。从论文发表机构来看，中国科学院发表文献 1104 篇，居全球首位；浙江大学、江南大学的发表文献数量也在全球前十位（表 9）。从论文总体影响力来看，发表文献数量前十位的机构中，中国科学院排名第二，总被引用 3938 次。从论文学术平均水平来看，浙江大学、中国科学院、江南大学的学科相对影响力分别为 1.12、1、1，排名分居六、七位。

表 8. 糖工程近三年发表论文区域分布

序号	国家/地区	论文数量	学科相对影响力	总被引频次	被引百分比
1	中国大陆	10062	0.92	30504	62.07
2	美国	5536	1.29	26377	69.29
3	日本	2322	0.75	6403	62.32
4	印度	1890	0.77	5714	62.54
5	德国	1823	1.23	8174	70.82
6	联合王国（英国）	1697	1.63	9854	71.48
7	法国	1689	1.23	7503	68.56
8	韩国	1650	0.8	4712	63.21
9	巴西	1429	0.8	3898	59.83

10	意大利	1285	1.21	5111	68.95

表 9. 糖生物工程论文研究机构分布

序号	机构名称	论文数量	学科相对影响力	总被引频次	被引百分比
1	中国科学院	1104	1	3938	65.49
2	法国国家科学研究中心（CNRS）	857	1.23	3950	68.96
3	俄罗斯科学院	587	0.66	1449	62.01
4	加州大学系统	509	1.75	3140	73.67
5	法国国家农业研究院	420	1.48	2200	73.33
6	西班牙国家研究委员会	407	1.12	1683	71.74
7	印度科学和工业研究委员会（CSIR）	315	0.79	1036	67.3
8	浙江大学	313	1.12	1264	66.77
9	江南大学	304	1	1082	70.72
10	美国农业部（USDA）	273	1.25	1079	69.6

目前，我国糖工程产业的众多产品已实现工业化生产，国内多家企业及科研院所针对不同糖工程产品中的工艺环节开展了大量研究工作，并取得系列自主创新的研究成果。

1. 糖醇产业

我国淀粉糖生产企业的主要装备与技术已经基本实现国产化，并在此基础上开发出一系列新产品与新技术。例如，保龄宝公司的“赤藓糖醇高效发酵与废液提纯新技术”、“小麦淀粉生产果糖（固体）工艺”、“利用淀粉糖加工副产物制备寡糖饲料研究”三个项目均通过成果鉴定验收；龙力公司“生物秸杆两步法制备糖醛工艺技术”、“纤维寡糖与木质素联产工艺技术”、“微生物酶法制备高纯度低聚半乳糖工艺技术”等多个项目通过现场鉴定验收，其中用玉米芯加工

残渣生产纤维素酒精获国家专利奖。我国的结晶麦芽糖醇依靠自主生产技术，成功建立了多家年产万吨级的生产线；我国的木糖醇在几十年的发展中，创造出了一套全新的生产工艺，使我国成为世界木糖醇生产大国。

2. 功能寡糖

我国功能寡糖的研究始于 20 世纪 80 年代，在“九五”期间形成产业化。由于寡糖具有水溶性好、生物活性高等特点，已被广泛应用于食品级健康产业，主要产品包括低聚麦芽糖、低聚木糖、壳寡糖等。

低聚木糖是功能性低聚糖中对双歧杆菌效果最好的一种寡糖。山东龙力生物科技有限公司与中国农业大学联合研制开发了低聚木糖的工业化生产技术。2014 年，龙力生物功能糖产品获得碳足迹认证和绿色标签以及美国 FDA 认证。

保龄宝公司与江南大学共同承担完成了科研攻关项目“功能性低聚糖生物加工关键技术及产业化”项目，该项目在国内率先筛选获得高产半乳糖苷酶、果糖基转移酶和转葡萄糖苷酶等优良菌种，酶效率提高 10 倍以上。该项目于 2012 年获得山东省科技进步奖一等奖。

中国科学院青岛生物能源与过程研究所微生物资源团队聚焦菊糖向功能食品低聚果糖的转化，建立了酵母发酵生产高纯度低聚果糖的生产工艺。该技术可在 40 °C 下发酵产生低聚果糖，产率大幅度提高。

2016 年，福建沙县依托厦门大学能源学院合作开发的氧化分离反应和生物酶温和水解技术，利用沙县及周边地区丰富的竹资源和竹质下脚料提取生产低聚木糖产品，实现生物质资源的高效、循环利用。

2017年，中科荣信（苏州）生物科技有限公司在中国科学院过程工程研究所国家生化工程技术研究中心（北京）的技术支撑下，以甲壳素、虾蟹壳为原料，利用具有自主知识产权的绿色清洁化生产工艺，建成年产500吨自动化生产线，开发了系列结构明确可控的新一代壳寡糖食品添加剂、饲料添加剂、糖链植物疫苗产品，引领国际该类产品的发展。

与国外糖类生物农药和生物肥料登记的活性组分比较来看，我国的最大特点是寡糖类型的产品占绝大部分，发展了氨基寡糖素为代表的系列寡糖生物农药。在壳寡糖的生产工艺中，中国科学院大连化学物理研究所开发了酶解-膜分离的高效绿色生产工艺，居世界领先水平。系统研究了寡糖生物农药的作用机制和施用关键技术，率先在世界上提出了“糖链植物疫苗”的新概念，在传统的寡糖诱导抗病活性外，还发现了抗逆、促农药残留降解等新活性，拓展寡糖生物农药的应用领域。

在多糖生物农药领域，除了与国际上并行发展几丁聚糖、葡聚糖等生物农药外，针对我国资源的特点，开发了系列以香菇多糖为活性组分的生物农药，拓展了多糖生物农药的研发应用和应用范围；针对葡聚糖，则开发了葡聚烯糖为活性组分的生物农药，创制了新的葡聚糖类生物农药。

3. 糖药物

2009年，上海绿谷制药厂接受上海药物研究所抗阿尔茨海默病971（甘露寡糖二酸）的研究成果转让（971可够穿过血脑屏障，抑制Aβ聚集，并能够促进聚集的Aβ解聚，抑制Aβ神经毒性，改善阿尔茨海

默病的症状），于 2013 年完成 255 例轻中度 AD 患者 II 期临床研究。结果表明，971 治疗 6 个月，安全性和耐受性好，对患者认知功能障碍整体改善率达 92.77%。目前，该药已启动 III 期临床研究，有望成为首个应用于阿尔茨海默病治疗的糖类药物。

六、结束语

随着糖工程产业持续发展，其在我国食品、保健品、医药及食品安全等方面发挥着越来越重要的作用。功能糖和糖类药物能有效改善人类健康状况，对提高人们生活质量意义重大，所支撑的相关产业达上千亿元。糖醇、功能寡糖、稀少糖等糖工程产业已进入一个飞速发展的新时期，新型糖类饲料添加剂在国际和国内市场需求量巨大，前景广阔。糖类药物如肝素、透明质酸、糖疫苗、糖免疫佐剂等在治疗和预防重大疾病方面发挥着无可替代的作用。糖生物工程产业在国家经济和社会发展中发挥着重要作用，是引领未来经济和社会发展的重要力量，具有广阔的发展前景。

糖生物工程的起源与发展历史并不长，而糖工程产业在国际上也只有二十多年的历史，但发展迅速，已成为应用于食品、医药、饲料、化工等行业的新兴产业，市场规模已达百余万吨，市场化品种已有 25 余种，开发品种近百种，现在仍以 10%的速度增长。经过国内外糖科学研究工作者近 30 年的不懈努力，糖链的生物学功能正被不断揭示，糖链与生长、发育、疾病过程密切相关，并由此引发基于糖工程药物开发的国际性竞争，亦必将推动糖工程研究与产业的发展。

在我国糖工程领域自主创新能力不断增强，产业水准不断提高的同时，我们也应看到，我国糖工程发展仍存在一些不足。1)**糖类产品的核心生产技术不成熟**。虽然我国企业已积累了一些经验，但在生产中的许多关键酶制剂仍依赖进口。未来应加大企业与科研单位的合作研发力度，提高我国酶制剂产品的质量水平。例如，系统开展针对糖工程产品生物制备所需工具酶的开发，建立针对不同糖链结构、不同糖苷键类型的特异性糖苷酶库。2)**行业产品标准不健全**。目前糖类研究的瓶颈在于糖链的定性、定量及构效关系解析，还有一些关键技术尚待突破。同时，我国目前尚缺乏统一的糖工程产品标准，使得某些进入市场的糖工程产品（尤其是功能寡糖产品）的质量参次不齐，直接导致了产品功效的巨大差异，应加快和完善糖链结构分析及糖类产品质控等行业标准的制定。3)**现有资源挖掘不够**。我国拥有大量的林业资源、农作物废弃物、中草药资源和海洋资源，如何充分挖掘上述资源，并真正开发出高附加值产品，将是推动我国功能糖产业创新发展的关键一步。

撰稿专家：王倬　刘洪涛　尹恒　杜昱光